Корреляционная связь между инфицированными и больными животными сильной степени положительная r=+0,96.

У инфицированных коров отмечается повышенные уровни ЦИК.

Хроническое течение инфекционных болезней сопряжено с нарушением гомеостаза, что приводит к дезадаптационным реакциям у животных и развитию опухолей в организме.

РЕЗЮМЕ

В среднем по России (2008 г) инфицированность поголовья ВЛКРС составляет 8,2-10,7%, в Приволжском Федеральном округе-12,7%, в Оренбургской области 34,8%. Количество больных животных по округу составляет 26,1% от их количества по России, в области – 2%. В крови инфицированных коров наблюдается донозологическое увеличение уровня циркулирующих иммунных комплексов, общего белка, альбуминов, обусловленных компенсаторно-адаптационными процессами.

SUMMARY

On average in Russia (2008) live – stock 's leucosis infecting is 8,2-10,7%, in Privolzhskij Federal area – 12,7%, in Orenburg region – 34,8%. The amount of sick animals in the area is 26,1% from their amount in Russia, in the region it is 2%. There are level 's before clinical increase of circulating immunological complexes, general protein, albumines, caused by compensate – adaptational processes.

Литература

1. Иммунология /Е.С.Воронин, А.М Петров, М.М Серыхи др. – М.: Колос-Пресс, 2002. – 408 с.
2. Анализ эпизоотической ситуации по лейкозу крупного рогатого скота в Приволжском Федеральном округе/ М.И. Гулюкин, И.И. Баранов, Л.А. Иванова и др.// Материалы международной конференции посвященной 80-летию Самарской НИВС Россельхозакадемии, 2008. – С. 92-96.
3. Козырев С.Г. Лейкоцитарная формула крови голштинизированных черно-пестрых коров /С.Г. Козырев, Б.З. Цалиев, Т.К Тезиев// Зоотехния. - 2005. - №1. – С. 16 – 17
4. Петров Р.В. Донозологическая диагностика нарушений иммунной системы/Р.М. Хаитов, Б.В Пинегин, А.Д. Черноусов //Иммунология.-1995. - №2. - С.4-5.
5. Экологическая ситуация на Южном Урале и мероприятия по снижению ее влияния на качество продуктов питания /М.И. Рабинович, Н.П. Грибовский, А.М. Гертман и др. // Пятый Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – Москва, 1998. – С. 453.
6. Simple method

Контактная информации об авторах для переписки

Пономарева Ирина Сергеевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры ВСЭ и заразных болезней .ФГОУ ВПО «Оренбургский государственный аграрный университет». Тел. раб. (3532) 77-93-28; факс (3532) 77-52-30; тел. дом. (3532) 62-01-42. Адресат для корреспонденции: 460795, г. Оренбург, ул. Челюскинцев, 18, ФГОУ ВПО «ОГАУ»; e-mail: konponir@mail.ru.

Сычева Мария Викторовна, кандидат биологических наук, зав. лабораторией кафедры микробиологии ФГОУ ВПО «Оренбургский государственный аграрный университет». Тел. раб. (3532) 77-93-28; факс (3532) 77-52-30; тел. дом. (3532) 45-35-13. Адресат для корреспонденции: 460795, г. Оренбург, ул. Челюскинцев, 18, ФГОУ ВПО «ОГАУ»; e-mail: sycheva_maria@mail.ru.

УДК: 619:618

Е.С. Енгашева

(ГНУ ВНИИВСГиЭ, г. Москва)

ФАРМАКОТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТА МОНИЗЕН

Ключевые слова: противопаразитарный, нематодозы, цестодозы, овцы, КРС, свиньи.

ООО «Научно-внедренческий центр Агроветзащита» разработал новый антигельминтный препарат в форме суспензии с содержанием по ДВ 4,0% празиквантела и 0,17% ивермектина – монизена.

Материалы и методы

Фармакотоксикологические свойства препарата проводили на основании «Методических рекомендаций по изучению общетоксического действия фармакологических свойств», утвержденных Минздравом России 29 декабря 2000 г. (6).

Острую токсичность суспензии монизен изучали на 42 белых мышах массой те-

ла 18 – 20 г. Животных перед опытом выдерживали на голодной диете в течение 4 - 6 часов. Препарат вводили с помощью иглы с булавовидным утолщением в желудок в дозах от 0,05 мл до 0,6 мл. После введения препарата проводили наблюдения в течение 7 дней, учитывая общее состояние животных, состояние шерстного покрова, подвижность и чувствительность к внешним раздражителям. (7).

Изучение токсических свойств монизена в субхронических опытах проводили на крысах и птице в течение 14 дней. Первый опыт проводили на белых беспородных крысятах-самцах массой 150 – 160 г. С этой целью крысятам ежедневно в течение 2-х месяцев вводили пасту в дозах 1/10; 1/100 от $ЛД_{50}$. Каждая экспериментальная и контрольная группы состояли из 10 животных. Контрольной группе при тех же условиях вводили равный объем физиологического раствора.

Опыт №2 провели на 15 цыплятах, которые были разделены на 3 группы: первая (5 голов) – получала монизен однократно в терапевтической дозе 1 мл на 6 кг, вторая (5 голов) – получала монизен в пятикратноувеличенной дозе (5 мл на 6 кг), третья (5 голов) – служила контролем. Изучили гематологические и биохимические показатели.

Кровь для исследований у крыс брали из хвостовой вены, мочу собирали в метаболитных камерах после водной нагрузки. Для определения гематологических показателей использовали цельную кровь (с гепарином), для биохимических – готовили сыворотку крови. Весь материал статистически обработан по методу Стьюдента-Фишера.

Результаты исследований

Изучение параметров острой токсичности препарата проводили на 42 белых беспородных мышах массой 18 – 20 г. Животных перед опытом выдерживали на голодной диете в течение 18 – 20 часов. Препарат вводили внутрь с помощью иглы с булавовидным утолщением в желудок мышам в дозах: первой группе 0,05мл/мышь, второй группе 0,1 мл/мышь; третьей – 0,2 мл/мышь; четвертой – 0,3 мл/мышь; пятой – 0,4 мл/мышь; шестой – 0,5 мл/мышь и седьмой – 0,6 мл/мышь. Введение препарата животным проводилось натощак. Кормление животных допускалось только через 3 часа после введения препарата. В течение 2-х недель за животными велось наблюдение — учитывалась клиническая картина интоксикации и смертность животных по дням.

Таким образом, в результате были определены смертельные дозы (LD_{50} и LD_{100}) препарата при пероральном введении. LD_0 составила 2,5 мл/кг, LD_{50} составила 15,0 мл/кг, LD_{100} — 30,0 мл/кг.

Клиническая картина интоксикации животных, подвергшихся воздействию препарата в диапазоне доз от 10 до 30 мл/кг выражалась в виде угнетения в течение 1 – 2 ч, , шерстный покров был влажным, сукровичных выделений изо рта не наблюдали, животные погибали в течение 20 минут – 24 ч. У выживших животных отмечали угнетенное состояние в течение 2 – 3 суток.

При проведении патологоанатомического вскрытия этих животных было отмечено катаральное воспаление желудочно-кишечного тракта. Желудок и кишечник были слабого наполнения и кашицеобразной консистенции содержимого. Макроанатомических изменений печени, почек и селезенки выявлены не было.

Таким образом, препарат можно отнести к 4 классу опасности, LD_{50} составила – 15,0 мл/кг, согласно ГОСТ (12.1.007-76).

Изучение токсических свойств монизена в субхронических опытах проводили на крысах и цыплятах.

Опыт 1 проводили на 18 белых беспородных крысах-самцах с исходной массой 150 – 160 г. Животным в желудок ежедневно в течение 14 дней через желудочный зонд вводили препарат в виде суспензии на крахмальном клейстере в дозах 1/10 и 1/100 от $ЛД_{50}$, что соответствовало 1,5 мл/кг и 0,15 мл/кг. Каждая подопытная и контрольная группы состояли из 6 животных. Животным контрольной группы, при тех же условиях содержания и кормления, вводили равный объем крахмального клейстера.

Признаков токсикоза и гибели животных, не наблюдали, что указывает на отсутствие у препарата эффекта кумуляции по токсическому признаку.

Обследование животных, получавших в течение 14 дней препарат в дозе 1,5 мл/кг и 0,15 мл/кг не показало статистически значимых отличий опытных и контрольных групп по гематологическим и биохимическим показателям крови (табл. 2-5). Анализы проводили на 14-й день опыта после декапитации животных.

Препарат не влиял на прирост массы тела животных

Гематологические показатели крыс, получавших препарат, не отличались от таких же показателей у животных контроль-

ной группы (P≥0,05).

Биохимические показатели животных изучали после введения препарата в дозе 0,1 и 0,01 $ЛД_{50}$. Активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) определяли по Райтману и Френселю, общий белок по Лоури, щелочную фосфатазу по Боданскому.

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии разницы в показателях крови крыс разных групп (P≥0,05).

Функциональное состояние почек после продолжительного введения препарата в дозах 0,1 и 0,01 ЛД50 оценивали по показателям суточного диуреза, содержанию белка и мочевины. Мочу собирали в течение 24 часов в метаболические камеры при нормальной водной нагрузке. Определение мочевины и белка проводили общепринятыми методами.

Препарат не оказывал отрицательного влияния на функциональное состояние почек.

По окончании эксперимента все животные были декапитированы и была определена масса органов от животных всех групп. При этом не отмечали значительной разницы в массе органов крыс разных групп, что указывает на отсутствие отрицательного влияния препарата на массу внутренних органов при длительном его применении.

Для макро- и микропатоморфологических исследований брали небольшие кусочки различных органов крыс, фиксировали в 10%-ном формалине с последующим проведением через батарею спиртов восходящей крепости. Приготовленные по общепринятым методикам образцы тканей легких, сердца, селезенки, тонкого и толстого кишечника, окрашивали гематоксилином, а ткани мозга окрашивали по Нильсону.

Структура внутренних органов при макроскопическом исследовании у крыс подопытных и контрольной групп не отличалась. При гистологическом исследовании тканей и органов крыс подопытной группы, получавших препарат в дозе 0,1 $ЛД_{50}$, были установлены изменения: в печени – умеренная дистрофия гепатоцитов, в почках – полнокровие сосудов стромы и капилляров клубочков, зернистая дистрофия эпителия извитых канальцев. В тканях других органов изменений не установлено.

Таким образом, дозу 0,1 $ЛД_{50}$ можно считать за пороговую, а дозу 0,01 $ЛД_{50}$ – за недействующую.

Испытание монизена проведено во втором опыте на 15 курах-бройлерах в возрасте 3 – 3,5 месяцев. Птиц разделили на 3 группы: первой – монизен задавали в дозе 1 мл/6 кг, второй – 5 мл/6 кг, третья – служила контролем. монизен задавали в течение 14 дней один раз в сутки с кормом. Проведены гематологические и биохими-

Таблица1

Гематологические и биохимические показатели крови цыплят после 14 дневного введения Монизена

Показатели	Группы животных		
	1	2	контроль
Гемоглобин, г/л	79,2±1,2	80,4±1,4	76,0±1,2
Эритроциты, 10^{12}/л	3,2±0,9	3,0±0,4	3,4±0,4
Лейкоциты, 10^{9}/л	25,8±1,1	25,4±0,9	25,0±1,2
Лейкоформула:			
Базофилы,%	1,5±0,3	1,6±0,7	1,5±0,3
Эозинофилы,%	5±0,5	4,9±0,2	5,1±0,3
Псевдоэозинофилы,%	21,5±1,3	21,4±1,8	21,8±1,3
Лимфоциты,%	66,8±1,1	66,4±0,7	67,2±0,9
Моноциты,%	5,2±0,3	5,7±0,4	4,4±0,2
Общий белок, г/л	47,2±0,4	45,1±0,3	46,1±0,7
Билирубин, мкмоль/л	2,1±0,3	2,0±0,2	2,2±0,4
Холестерин, мкмоль/л	2,72±0,3	2,75±0,2	2,74±0,3
Кальций, ммоль/л	4,3±0,4	4,5±0,2	4,4±0,1
Фосфор, ммоль/л	1,20±0,04	1,28±0,03	1,30±0,06
Натрий, ммоль/л	158±2,6	160±2,4	159±2,6
Калий, моль/л	5,2±0,3	5,1±0,4	5,1±0,5

ческие исследования крови птиц через 10 суток после последнего введения препарата (таблица 1).

Как видно из представленных данных монизен не изменяет физиологический статус птиц от применения препарата в пятикратноувеличенной дозе.

Следующим этапом нашей работы была отработка терапевтической дозы препарата на водоплавающей птице и испытание монизена в производственных условиях.

Клинические испытания препарата

Клинические испытания были проведены в 2-х опытах.

В первом опыте на 20 гусях и 13 индоутках провели титрацию дозы.

5 гусям и 3 индоуткам (1 группа) была задана суспензия Монизена в дозе 3 мг/кг массы тела по ДВ; второй группе (5 гусей и 3 индоутки) – по 4 мг/кг по ДВ; третьей группе – по 5 мг/кг по ДВ и четвертой группе (5 гусей и 3 индоутки) по 6 мг/кг по ДВ.

При копроовоскопических исследованиях гусей и индоуток до начала эксперимента установлена зараженность птиц нематодозами и цестодозами (Amidostomum anseris, Echinostoma revolutum, Drepanidotaenia lanceolata, Hymenolepis setigera). При копроовоскопических исследованиях птиц через 10-14 суток установлена 67% эффективность против нематод и 75% эффективность против цестод у птиц, получивших препарат в дозе 3 мг/кг по ДВ. При убое птиц через 30 дней выявлено, что, дозы 4, 5 и 6 мг/кг по ДВ оказалась высокоэффективными (100%)

Во втором опыте для проведения производственных испытаний было подобрано 89 гусей, 153 утки, спонтанно зараженных гименолепидатами, 270 кур зараженных райетинами.

Зараженность птиц устанавливали на основании обнаружения в помете члеников цестод или путем обнаружения цестод в кишечнике гусей, уток и кур. Птицы были условно разделены на 2 группы по 10 голов в контрольной и 79 гусей , 143 утки и 270 кур в опытной группах. Все подопытные птицы были продегельминтизированы в дозе 1мл/6 кг массы (4,0 мг/кг по ДВ празиквантелатела и 0,17 мг/кг ивермектина) два дня подряд.

Препарат задавали перорально, через шланг. Контрольных птиц дегельминтизировали 10% суспензией альбендазола в дозе 10 мг/кг. Через 7 дней провели овоскопию фекалий, в качестве раствора использовали аммиачную селитру (из расчета 1500 г на 1 л воды).

Установлена 100% эффективность монизена, и 80-90% при дегельминтизации 10% суспензией альбендазола.

Клинические исследования продолжаются.

Заключение

Препарат монизен относится к 4 классу малоопасных веществ (ГОСТ 12.1.007-76). LD_{50} при введении в желудок белым мышам составляет 15,0 мл/кг. При введении препарата в дозах 0,1 и 0,01 LD_{50} (1,5 и 0,15 мл/кг) в течение 14 дней не находили изменений в крови, органах и тканях опытных крыс. Монизен в терапевтической и в пять раз увеличенной дозе не вызывает изменений в клинических и биохимических показателях птиц. Препарат высокоэффективен при цестодозах и нематодозах птиц.

SUMMARY

Drug Monizen applies to Class 4 low-risk substances (GOST 12.1.007-76). LD50 when injected into the stomach of white mice 15,0 ml / kg. The introduction of the drug in doses of 0,1 and 0,01 LD50 (1,5 and 0,15 ml / kg) within 14 days found no changes in the blood, organs and tissues of experimental rats. Monizen in the therapeutic and five times larger dose does not cause changes in clinical and biochemical indicators of birds. The drug is highly effective at cestodoses and nematosis birds.

Литература

1. Волков Ф.А., Апалькин В.А., Волков К.Ф. Макроциклические лактоны в ветеринарии (аверсект, дектомакс, дуотин, ивомек, цидектин, эквалан и другие препараты) // Новосибирск, 1995. – 100 с.
2. Клочков Д.Ф., Архипов И.А., Айтуганов Б.Я. Испытание ивермека при онхоцеркозе лошадей //Матер. 3-й междунар. межвузов. научн.-практич. конф. аспирантов и соискат. «Предпосылки и эксперимент в науке». С. -Петербург, 2005. – С.30 – 31.
3. Craig N. Burkhart. Ivermectin: An Assessment of its Pharmacology, Microbiology and Safety // Vet. Human Toxicology, 2000, 42. № 1. – P. 30 – 35.
4. French D.D., T.R. Klei, H.W. Taylor, M.R. Chapman, F.R. Wright. Efficacy of ivermectin in the oral paste formulation against naturally acquiredd adult and larval stages of Parascaris equorum in pony foals // Am J Vet Res, Vol 49, No. 7, July 1988. P. 1000 – 1003.
5. Lyons E.T., Drudge J.H., Tolliver S.C. Verification of ineffectual activity of ivermectin against adult Oncocerca spp in the ligamentum nuchae of horses // Am J Vet Res, Vol 49, No. 7, July 1988. P. 983 – 985.
6. Метотодические рекомендации по изучению общетоксического действия фармакологических свойств, М.: «Минздрав», 2000, 18 – 22 с.
7. Беленький М.А. Эксперимент количественной оценки фармакологического эффекта, Л., 1983, 71 с.

Контактная информации об авторах для переписки

Енгашева Е.С. (аспирант ГНУ ВНИИВСГиЭ, г. Москва).